

Gynäkologische Endokrinologie 2013 ·
11:222–224
DOI 10.1007/s10304-013-0572-4
Online publiziert: 4. August 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Redaktion

H. Kentenich, Berlin
W. Küpker, Baden-Baden
S. Tschudin, Basel

M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern

„Social freezing“

Sinn oder Unsinn?

Der Wunsch nach einer Konservierung jeglicher Form ist so alt wie die Menschheit selbst. Menschen streben schon seit Urzeiten an, ihre Errungenschaften, die Erinnerungen an ihre Person sowie auch materielle Güter und Nahrungsmittel zu konservieren. Die Konservierung der Fertilität reiht sich in diese Aufzählung ein, wenngleich natürlich jeder Philosoph, Ethiker und Moralist die Fertilität und somit das Potenzial, weitere Menschen zu generieren, als etwas gänzlich anderes ansehen wird.

Letztlich ist aber auch die Konservierung der Fertilität der verzweifelte Versuch, unserer Vergänglichkeit etwas entgegenzustellen und uns die Chance auf Lebensfreuden, d. h. beispielsweise eine Familie neben unserer beruflichen Karriere, zu erhalten.

Und nun ist es soweit: Die Reproduktionsmedizin bietet uns die technischen Voraussetzungen [1], auch im Bereich der Fortpflanzung konservierend tätig zu werden und unseren archaischen Sammlertrieb zu befriedigen.

Natürlich führt dies in unserer modernen, reflektierten und religiös geprägten Gesellschaft zu ethischen und moralischen Konflikten. Wer möchte schon seine Oozyte mit einer eingelegten Gurke auf die gleiche Ebene stellen? Entsprechend wird die Möglichkeit der Konservierung einer Fertilitätsreserve zwingend von einer breit geführten ethischen Diskussion begleitet werden müssen, die aber – und das ist jetzt schon offensichtlich – in verschiedenen Ländern und Kulturkreisen unterschiedlich geführt werden wird.

Im Folgenden werden in strukturierter Form die reproduktionsbiologischen und medizinischen Grundlagen und potenziellen Maßnahmen vermittelt, die für die

Bewertung der nichtmedizinisch motivierten Anlage einer Fertilitätsreserve, oft auch „social freezing“ genannt, erforderlich sind. Auch werden die Risiken und einige ethische Aspekte diskutiert. Schließlich werden die Bemühungen des Netzwerks FertiPROTEKT, die Anwendung dieser Maßnahmen zu kontrollieren und transparent zu gestalten, geschildert.

Natur und Labor im Vergleich

Um es vorwegzunehmen: Die Natur ist immer noch besser als das reproduktionsmedizinische Labor. Es ist jeder Fachperson bekannt, dass die Fertilität aufgrund der altersbedingten Funktionsstörungen der Oozyten mit 35 Jahren langsam und mit etwa 40 Jahren sehr schnell abnimmt. Oft nicht bekannt ist aber, dass kein noch so gut ausgestattetes reproduktionsbiologisches Labor mit der Natur konkurrieren kann. Eine aus dem Ovar entnommene, in vitro fertilisierte Oozyte wird nie das gleiche Entwicklungspotenzial haben wie ein in vivo entwickeltes Exemplar [2].

» **Kein noch so gut ausgestattetes reproduktionsbiologisches Labor kann mit der Natur konkurrieren**

Diese Feststellungen sind von einer erheblichen Tragweite. So bedeutet dies zum einen, dass eine fertilitätskonservierende Maßnahme vor der biologisch determinierten Abnahme der Oozytenqualität erfolgen muss, also spätestens mit etwa 35 Jahren. Zum anderen ist zu bedenken, dass eine gesunde Frau, die keine prämatüre Ovarialinsuffizienz erleidet, auf ihre

Fertilitätsreserve frühestens zu Beginn des fünften Lebensjahrzehnts zurückgreifen sollte. Zuvor sollte sie ihre physiologischen Schwangerschaftschancen maximal ausgeschöpft haben, d. h., mindestens über ein Jahr unter optimalen Bedingungen versucht haben, auf natürliche Weise schwanger zu werden. Entsprechend ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine angelegte Fertilitätsreserve überhaupt in Anspruch genommen wird.

Verfahren, Kosten und Erfolgsraten

Wenn dennoch ein „social freezing“ gewünscht wird, welche Techniken stehen dann zur Verfügung, wie teuer sind diese und wie hoch sind die Erfolgsraten? Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, sowohl Ovargewebe als auch Oozyten zu konservieren. Die Kryokonservierung von Ovargewebe wird bisher erst vor zytotoxischen Therapien durchgeführt. Meist werden 50% eines Ovars laparoskopisch entnommen, in Stickstoff oder dessen Gasphase gelagert und für den Fall eines Funktionsverlusts der Ovarien in die verbliebenen Ovarien oder in die Beckenwand transplantiert [3]. Dieses Verfahren ist noch experimentell, etwa 20 Kinder wurden aber schon nach einer solchen Transplantation geboren. Die Kosten für die Operation zur Entnahme des Gewebes liegen je nach Land bei etwa 500–1500 Euro. Die Lagerung kostet jährlich einige wenige Hundert Euro. Die Kosten für die Retransplantation sind noch nicht

Modifiziert nach: von Wolff M (2013) Anlage einer Fertilitätsreserve bei nicht-medizinischen Indikationen. „Social freezing“: Sinn oder Unsinn? Schweiz Arzt 94:393–395.

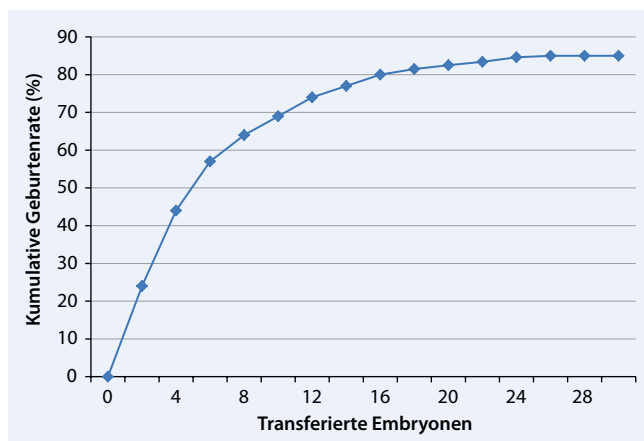


Abb. 1 ◀ Kumulative Geburtenrate nach dem Transfer nicht-kryokonservierter Embryonen. (Adaptiert nach [8])

beifferbar, dürften aber ähnlich hoch sein wie für die Gewebeentnahme.

Die Erfolgsrate ist gegenwärtig schwer zu beziffern. Bei einer sachgerechten Durchführung ist aber von einer Geburtenrate von bis zu 30% auszugehen. Ob die Erfolgchance dank neuer technischer Entwicklungen in Zukunft weiter erhöht werden kann, lässt sich noch nicht abschätzen. Die genannte Erfolgsquote gilt allerdings nur für Frauen, die bei einer Gewebeentnahme ≤35 Jahre alt waren. In einem höheren Alter ist sie wesentlich niedriger. Ab 40 Jahren dürfte sie nahezu bei 0% liegen.

Üblicherweise wird jedoch nicht Ovargewebe konserviert, sondern Oozyten. Diese werden nach einer Stimulationsbehandlung, entsprechend dem Vorgehen bei einer In-vitro-Fertilisation (IVF), gewonnen. Neue Einfriertechniken [4] ermöglichen bei hoher Expertise, die jedoch nicht in allen reproduktionsmedizinischen Laboren gegeben ist, auch die Konservierung der sehr fragilen Oozyten.

Die Kosten für eine Stimulationsbehandlung sowie für die Entnahme und Konservierung der Oozyten liegen bei etwa 3000–5000 Euro plus Lagerung. Hinzu kommen die Kosten der IVF, soweit die Oozyten später genutzt werden. Mit einer Stimulationsbehandlung lassen sich bei einer späteren Fertilisierung der Oozyten schätzungsweise 3 Embryonen generieren. Da die Erfolgsrate dieser Behandlung mit der Zahl der Embryonen korreliert, müssten zur Erreichung einer hohen Erfolgsrate mehrere Behandlungen durchgeführt werden. Die sich daraus ableitenden Geburtenraten sind **Abb. 1** zu entnehmen. Gemäß dem Schaubild

wären 3 Therapiezyklen à 3 Embryonen zu einem Gesamtpreis von mindestens 10.000–15.000 Euro erforderlich, um eine maximale Geburtenwahrscheinlichkeit von etwa 65% zu ermöglichen.

Wie bei der Verwendung von Ovargewebe gelten allerdings auch diese Erfolgsraten nur für Frauen in einem Alter von ≤35 Jahren. Ein „social freezing“ sollte daher nur bis zu diesem Alter bzw. bei guter Ovarreserve bis zu einem maximalen Alter von 37–38 Jahren durchgeführt werden [5].

Rechtslage

In Deutschland dürfen Ovargewebe und Oozyten auch bei nichtmedizinischen Indikationen unbefristet gelagert werden, in Österreich ist das „social freezing“ dagegen verboten. In der Schweiz sind assistierte Reproduktionstechniken im Fortpflanzungsmedizingesetz (FMedG) geregelt. Demnach ist die Entnahme von Ovargewebe und Eizellen bei nichtmedizinischen Indikationen zwar nicht verboten. Gelagert werden dürfen diese aber nur dann länger als 5 Jahre, wenn eine ärztliche Behandlung oder eine Tätigkeit, die die Patientin ausübt, zu einer Unfruchtbarkeit führen kann, d. h. nur bei einer medizinischen Indikation. Unabhängig davon können aber die Globalisierung und der damit verbundene Medizintourismus auch diese Regelungen aushebeln. So hat jede Frau das Recht, ihr Gewebe und ihre Oozyten in ein anderes Land zu transportieren, da es sich um ihr Eigentum handelt.

Ethischer Aspekt

Die ethische Dimension des „social freezing“ ist zweifelsohne komplex und mehrschichtig. Ethiker sehen die Autonomie der Frau als ein wesentliches Gut an, aufgrund dessen sie selbst entscheiden kann, ob sie Oozyten konservieren möchte [6]. Dieses Argument wurde auch schon bei der Einführung der Pille und IVF von Befürwortern genutzt. Letztlich ist die Anlage einer Fertilitätsreserve nur eine weitere Maßnahme zur Kontrolle der Fortpflanzung. Da die Pille und IVF inzwischen aus ethischer Sicht weitgehend akzeptiert sind, wäre es ein Widerspruch, das „social freezing“ pauschal als ethisch nicht zulässig zu verurteilen.

Vermutlich wäre die Diskussion einfacher zu führen, wenn die Fertilitätsreserve im Zeitfenster der natürlichen Fertilität, d. h. bis zu einem Alter von maximal 45 Jahren genutzt würde. Wenn dadurch sogar eine anonyme Oozytenspende verhindert werden könnte, die in Spanien und anderen Ländern zunehmend häufiger durchgeführt wird und als solche ebenso eine ethisch schwierige Situation darstellt, wäre damit sogar viel gewonnen.

Heikel sind aber sicherlich die Extremformen, die sich aus einem „social freezing“ ergeben können, da Schwangerschaften auch in einem Alter jenseits der biologischen Grenze möglich werden. Schwangerschaften in einem hohen Alter gefährden nicht nur die Mutter, sondern auch das ungeborene (unbefragte) Kind.

Schwangerschaften im höheren Alter durch „social freezing“

Ein wesentliches Problem der Anlage einer Fertilitätsreserve ist die Möglichkeit der Generierung einer Schwangerschaft im höheren Alter. Mit dieser Problematik sind die Geburtshelfer bereits durch die zunehmende Zahl an Oozytenspenden konfrontiert. Viele Zentren, insbesondere in Spanien, limitieren das mütterliche Alter für eine Oozytenspende auf 50 Jahre. In anderen Ländern wird aber selbst diese hohe Altersgrenze noch überschritten.

Kinderwunschzentren versuchen dieser Entwicklung entgegenzuwirken, indem Verträge eine Altersobergrenze für Transfers regeln. Letztlich ist aber nicht

auszuschließen, dass eine Patientin trotz der Unterzeichnung eines solchen Vertrags die Herausgabe ihrer Oozyten rechtlich erzwungen, um diese später in einem höheren Alter in einem anderen Land zu transferieren. Vor dem Hintergrund, dass bei einer Schwangerschaft mit 50 Jahren das Risiko für einen Gestationsdiabetes 6-mal höher und für eine Präeklampsie 4-mal höher als mit 20–30 Jahren ist [7], ist diese Möglichkeit nicht unproblematisch, wird aber wahrscheinlich rechtlich nicht definitiv kontrolliert werden können. Somit lässt sich in der Tat nicht ausschließen, dass das „social freezing“ Schwangerschaften im höheren Alter ermöglicht und somit die Medizin und die Gesellschaft mit neuen Problemen konfrontiert.

FertiPROTEKT-Empfehlungen

Das Netzwerk FertiPROTEKT (<http://www.fertiprotekt.com>) erfasst etwa 90 Zentren in Deutschland, Österreich sowie z. T. in der Schweiz und befasst sich mit der Koordination und Optimierung fertilitätskonservierender Maßnahmen im deutschsprachigen Raum. Da es keinerlei Richtlinien zum „social freezing“ gibt, hat sich FertiPROTEKT auch diesem Thema angenommen. Ziele waren eine Selbstverpflichtung der FertiPROTEKT-Zentren und der Aufbau eines Registers, um die gegenwärtige Diskussion nicht auf hypothetischen Annahmen, sondern auf der Ebene realer Registerdaten führen zu können.

Im Folgenden werden Auszüge aus der Stellungnahme zur Kryokonservierung unbefruchteter Eizellen bei nichtmedizinischen Indikationen dargestellt, die im März 2012 beim Jahrestreffen von FertiPROTEKT von allen 85 Zentren mit einer Gegenstimme angenommen wurden:

1. Die zum Zeitpunkt der Kryokonservierung volljährige Patientin muss individuell beraten und über die höheren Erfolgsaussichten im Alter von <35 Jahren informiert werden.
2. Die individuellen Voraussetzungen der Patientin, z. B. aufgrund des Anti-Müller-Hormon (AMH)-Werts, sollten in einem oder mehreren Stimulations- und Punktionszyklen die Möglichkeit der Gewinnung von ins-

gesamt mindestens 10, besser aber >15 Eizellen erwarten lassen.

3. Zur Stimulation sollte ein Protokoll mit geringem Überstimulationsrisiko angewendet werden, z. B. ein Antagonistenprotokoll mit einem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten zur Ovulationsinduktion.
4. Es muss ein etabliertes und speziell zur Kryokonservierung von Oozyten geeignetes Einfrierverfahren verwendet werden. Nach gegenwärtigem Kenntnisstand führt die Vitrifikation zu besseren Erfolgsraten als das „slow freezing“.
5. Voraussetzungen für die Durchführung der Vitrifikation sind eine ausreichende Erfahrung mit dieser Technik und das Wissen um die Besonderheiten bei der Vitrifikation unbefruchteter Eizellen. Bei Anwendung der langsamen Kryokonservierung müssen entsprechend geeignete Einfrierlösungen für Oozyten sowie adaptierte Einfrierprotokolle verwendet werden.
6. Die Patientin muss über die mit dem Alter zunehmenden Schwangerschaftsrisiken aufgeklärt werden. Ein Transfer ab dem 50. Lebensjahr sollte vermieden werden. Die Schwangerschaftsbetreuung ist dem individuellen Risiko anzupassen.
7. Eine Kryokonservierung von Oozyten ohne medizinische Indikation muss auf speziellen Dokumentationsbogen in einem Register von FertiPROTEKT erfasst werden, um langfristig wichtige Daten zur Komplikations- und Erfolgsrate zu gewinnen. Die Namen der beteiligten Zentren werden auf der Homepage von FertiPROTEKT aufgeführt.

Fazit für die Praxis

Eine Fertilitätsprotektion aus nichtmedizinischer Indikation ist technisch inzwischen möglich und wird auch in einigen Zentren in Deutschland und der Schweiz angeboten. Der Aufwand ist allerdings beträchtlich und die Erfolgschancen sind begrenzt. Ob ein „social freezing“ die ethisch ebenso kontrovers diskutierte Eizellspende begrenzen kann, ist noch nicht abzuschätzen. Letztlich sind nur

zwei Dinge sicher: Der sicherste Weg zu einem eigenen Kind ist eine Schwangerschaft in einem Alter <35 Jahren, einer der unsichersten ist das „social freezing“ mit >35 Jahren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. von Wolff

Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin,
Universitäts-Frauenklinik, Inselspital Bern
Effingerstr. 102, 3010 Bern
Schweiz
michael.vonwolff@insel.ch

Einhaltung der ethischen Richtlinien

Interessenkonflikt. M. von Wolff gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Wolff M von, Montag M, Dittrich R et al (2011) Fertility preservation in women – a practical guide to preservation techniques and therapeutic strategies in breast cancer, Hodgkin's lymphoma and borderline ovarian tumours by the fertility preservation network FertiPROTEKT. Arch Gynecol Obstet 284:427–435
2. Zhang J, Chang L, Sone Y, Silber S (2010) Minimal ovarian stimulation (mini-IVF) for IVF utilizing vitrification and cryopreserved embryo transfer. Reprod Biomed Online 21:485–495
3. Donnez J, Silber S, Andersen CY et al (2011) Children born after autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue. A review of 13 live births. Ann Med 43:437–450
4. Rienzi L, Romano S, Albricci L et al (2010) Embryo development of fresh, versus vitrified metaphase II oocytes after ICSI: a prospective randomized sibling-oocyte study. Hum Reprod 25:66–73
5. Nawroth F, Dittrich R, Kupka M et al (2012) Kryokonservierung von unbefruchteten Eizellen bei nicht-medizinischen Indikationen („social freezing“). Frauenarzt 53:528–533
6. Dondorp W, Wert G de, Pennings G et al (2012) Oocyte cryopreservation for age-related fertility loss. Hum Reprod 27:1231–1237
7. Chibber R (2005) Child-bearing beyond age 50: pregnancy outcome in 59 cases „a concern?“. Arch Gynecol Obstet 271:189–194
8. Garrido N, Bellver J, Remohí J et al (2011) Cumulative live-birth rates per total number of embryos needed to reach newborn in consecutive in vitro fertilization (IVF) cycles: a new approach to measuring the likelihood of IVF success. Fertil Steril 96:40–46